



# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **TNF-ALFA E METABOLISMO DO ADIPÓCITO**

Trabalho submetido por  
**Chantelle Simões Leite Teixeira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Novembro de 2015**





# **INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **TNF-ALFA E METABOLISMO DO ADIPÓCITO**

Trabalho submetido por  
**Chantelle Simões Leite Teixeira**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Professora Doutora Maria Fernanda de Mesquita**

**Novembro de 2015**



## **Dedicatória**

Dedico esta monografia aos meus pais, pelo apoio incondicional e carinho que me deram para concluir mais uma etapa da minha vida.



## **Agradecimentos**

Quero agradecer a todos aqueles que me acompanharam neste meu percurso e que me fizeram acreditar que tudo é possível, sobretudo, nunca desistir.

Em primeiro lugar quero agradecer à minha família, em particular, aos meus pais, Zaida e Jorge, e aos meus avós, Fernanda e Júlio, por todo o apoio, incentivo e força que me transmitiram ao longo de toda a minha vida e que me mostraram que nada era impossível.

Quero agradecer de forma especial, à minha orientadora, Prof. Doutora Maria Fernanda de Mesquita pelo apoio, ajuda e disponibilidade dispensada na elaboração deste trabalho

Agradeço ao meu namorado, João Gomes, por todo amor, paciência e compreensão nos momentos mais difíceis, sobretudo, nesta fase final.

Agradeço ao Mário, Raquel e Pedro, pela motivação que me deram ao longo do meu percurso académico e na realização desta monografia.

Queria agradecer aos meus amigos, pelos momentos de amizade e diversão que me proporcionaram ao longo da minha jornada académica.

Agradeço a todos os professores que me acompanharam e contribuíram de alguma forma durante todos estes anos da minha vida académica.

Não podia deixar de agradecer à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital SAMS e à equipa da Farmácia Nobre Guerreiro. Agradeço o tempo despendido, por todos conhecimentos que me foram transmitidos e pela integração da equipa.





## **Resumo**

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar ao longo dos anos influenciando a qualidade de vida da população, tornando-a mais suscetível ao desenvolvimento de outras patologias como as doenças cardiovasculares e a diabetes. A obesidade é resultante do aumento progressivo do tamanho do tecido adiposo em consequência de maior volume e número de adipócitos, levando a uma crescente síntese de adipocinas e aumento de células imunitárias que caracteriza a obesidade como uma doença inflamatória crónica. O tecido adiposo deixou de ser considerado apenas como um órgão de armazenamento de lípidos, passando a ser considerado um órgão com função endócrina e desempenhando um papel bastante importante na homeostase do organismo. O tecido adiposo de um indivíduo obeso é caracterizado por um perfil de citocinas pró-inflamatórias como o factor de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ). O TNF- $\alpha$  é uma citocina que possui propriedades pró-inflamatórias, exercendo múltiplas funções biológicas em diferentes tecidos. Em particular, no tecido adiposo, aparenta regular ou interferir no metabolismo do adipócito através de diversos processos. Esta citocina pró-inflamatória tende a desempenhar, entre outros, um papel na redução dos adipócitos. Neste trabalho apresenta-se uma revisão bibliográfica de modo a contribuir para a elucidação dos principais mecanismos associados ao processo inflamatório do tecido adiposo na obesidade, com enfoque particular no TNF- $\alpha$  e no metabolismo do adipócito.

**Palavras Chave:** obesidade, tecido adiposo, TNF- $\alpha$ , adipócito



## **Abstract**

The prevalence of obesity has increased over the years influencing the population's quality of life, making it more susceptible to the development of other diseases such as cardiovascular disease and diabetes. Obesity results from a progressive enlargement of the adipose tissue as a consequence of higher volume and number of adipocytes, leading to an increasing synthesis of adipokines and increasing immune cells featuring obesity as a chronic inflammatory disease. Adipose tissue is no longer considered only as a lipid storage organ, but is emerging as an organ with endocrine function and plays an important role in the homeostasis in the organism. The adipose tissue of an obese individual is characterized by a profile of pro-inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ). TNF- $\alpha$  is a cytokine which has pro-inflammatory properties, performing multiple biological functions in different tissues. In particular, adipose tissue appears to regulate or intervene with adipocyte metabolism through several processes. This pro-inflammatory cytokine tends to perform, among others, a role in adipocyte reduction. This study presents a bibliographic revision in a way to contribute to a better understanding of the principle mechanisms associated with the pro-inflammatory process of the adipose tissue in obesity, with particular focus on TNF- $\alpha$  and the adipocyte metabolism.

**Keywords:** obesity, adipose tissue, TNF- $\alpha$ , adipocyte



## Índice

1. Introdução .....	23
2. Tecido adiposo.....	25
3. Inflamação do tecido adiposo .....	28
3.1. Inflamação .....	28
3.2. Infiltração dos macrófagos no tecido adiposo .....	30
3.3. Fator de Necrose Tumoral - $\alpha$ .....	33
4. Origem da resposta inflamatória do tecido adiposo na obesidade.....	36
4.1. Hipóxia.....	36
4.2. Stresse do retículo endoplasmático .....	38
4.3. Morte do adipócito .....	40
5. Metabolismo do adipócito e o papel do TNF- $\alpha$ .....	41
5.1. Atividade lipogénica .....	41
5.2. Atividade lipolítica .....	43
5.3. Papel do TNF- $\alpha$ no metabolismo dos adipócitos.....	44
6. Conclusão .....	46
7. Referências Bibliográficas.....	47



## Índice de Figuras

Figura 1 - Componentes do tecido adiposo. ....	25
Figura 2 - Composição do adipócito do tecido adiposo branco. ....	26
Figura 3 - Componentes da via inflamatória.. ....	28
Figura 4 - Esquema do tecido adiposo de um indivíduo são e de um obeso. ....	29
Figura 5 - Representação esquemática dos macrófagos no tecido adiposo e citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. ....	31
Figura 6 - TNF ligado à membrana (memTNF) e TNF solúveis (sTNF) derivado do mesmo, ambos se ligam a dois membros da superfamília de recetores de TNF, TNF-R1 e TNF-R2.....	34
Figura 7 - Diminuição do oxigénio com expansão do tecido adiposo.....	37
Figura 8 - As vias do UPR.....	39
Figura 9 - Alterações celulares no tecido adiposo na obesidade. ....	40
Figura 10 - Metabolismo do adipócito e actividade lipogénica.....	42
Figura 11 - Metabolismo lipídico do adipócito e a actividade lipolítica.....	43
Figura 12 - Mecanismos propostos pelo qual o TNF- $\alpha$ pode atuar para reduzir massa do adipócito. ....	44





## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 - Tecido adiposo como órgão secretor.....	27
--	----



## Lista de Abreviaturas

ACC	acetil CoA Carboxilase
ADNc	ADN complementar
AGL	Ácidos gordos livres
AMPc	Adenosina-monofosfato-cíclico
ATF6 $\alpha$	<i>Activating transcription factor 6 alpha</i>
ATGL	Lipase de triglicéridos adiposo
BiP	Proteína imunoglobulina
CLS	<i>Crown-Like Struture</i>
CS	Citrato de sintetase
CSF-3	<i>Colony-stimulating factor-3</i>
RE	Retículo endoplasmático
FAS	Ácido gordo sintetase
FAT	Transportador dos ácidos gordos
FATP	Transportador dos ácidos gordos
GLUTs	Transportadores da glucose
GLUT-1	Transportador da glucose - 1
GLUT-4	Transportadores da glucose - 4
LT	Linfotoxina
IL-6	Interleucina-6
IL-1Ra	Agonista do recetor interleucina-1
IL-4	Interleucina-4
IL-13	Interleucina-13



IL-10	Interleucina-10
INF- $\gamma$	Interferão- $\gamma$
iNOS	Inibidor do óxido nítrico
IRE-1	<i>Inositol-Required enzyme-1</i>
JNK	c-Jun-N-terminal kinases
LPL	Lipoproteína lipase
LPS	Lipopolissacarídeo
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
M-CSF	<i>Macrophage colony stimulating factor</i>
M2	Macrófagos tipo 2
M1	Macrófagos tipo 1
NFkB	Factor nuclear-kB
NOS2	Óxido nítrico sintetase 2
G-3-P	Glicerol-3-fosfato
HIF-1	Hypoxia-inducible factor -1
HSL	Lípase hormona-sensível
O <sub>2</sub>	Oxigénio
ORP150	Proteína reguladora de oxigénio 150
PDH	Piruvato desidrogenase
PERK	<i>PKR-like ER kinase</i>
PKA	Cinase proteica A
PLAUR	Recetor do ativador do plasminogénio uroquinase
TA	Tecido adiposo



TAB	Tecido adiposo branco
TAC	Tecido adiposo castanho
TACE	TNF- <i>alpha</i> -converting enzyme
TG	Triglicéridos
TAS	Tecido adiposo subcutâneo
TAV	Tecido adiposo visceral
TNF- $\alpha$	Factor de necrose tumoral – alfa
TNF-R1	Factor de necrose tumoral – recetor tipo 1
TNF-R2	Factor de necrose tumoral – recetor tipo 2
UPR	<i>Unfolded protein response</i>
VLDL	Lipoproteínas de muito baixa densidade





## 1. Introdução

A obesidade é considerada uma doença inflamatória crónica desde 1985 afetando todas as idades, estratos económicos, raça e continentes (Veigas, 2012). É uma doença de origem multifactorial sendo um dos principais problemas de saúde pública dado que é um factor de risco para o desenvolvimento de doenças como a resistência insulínica, as doenças cardiovasculares e a diabetes tipo 2 (Fantuzzi, 2005).

Com base na definição da Organização Mundial de Saúde - OMS, o excesso de peso tem como referência o índice de massa corporal (IMC). Considera-se que há excesso de peso quando o IMC é  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  e que há obesidade quando o IMC é  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Tahergorabi, 2013). Esta organização caracteriza a obesidade como sendo um acúmulo anormal ou excesso de gordura que se torna prejudicial para a saúde comprometendo a qualidade de vida (Fernández-Sanchez, 2011). A obesidade é resultante de um balanço de energia positiva, ou seja, existe um desequilíbrio em que a quantidade de energia ingerida é superior à quantidade de energia despendida. O desenvolvimento da obesidade pode ser influenciado por diversos fatores, nomeadamente genéticos, ambientais e sociais (Emanuela, 2012).

Segundo a OMS a obesidade é considerada a epidemia do século XXI devido à sua elevada prevalência a nível mundial (Rodríguez-hernández, 2013). Segundo o *World Health statistics* de 2012, cerca de 12% da população a nível mundial é obesa. Estima-se que 500 milhões de adultos em todo o mundo são obesos e 1,5 mil milhões têm excesso de peso (Exley, 2013, Rodríguez-hernández, 2013). O continente americano, destacando-se o Brasil, Canada, México e os Estados Unidos, representa o maior número de obesos do mundo (26% da população adulta) contrastando com apenas 3% da população asiática que é obesa (Rodríguez-hernández, 2013). A obesidade em Portugal apresenta números igualmente elevados e é considerado o sexto país europeu com maior prevalência. Na população portuguesa, estima-se que 52,4% da população adulta entre os 18 e 64 anos têm excesso de peso e 13,8% são considerados obesos (Santos, 2008).

A obesidade caracteriza-se, em particular, pela expansão progressiva do tecido adiposo branco. Em 1993, Hotamisligil et al. descobriram a existência de um estado inflamatório relacionado com tecido adiposo foi demonstrada através da produção anormal de uma

citocina pró-inflamatória denominada fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e de diversas células imunitárias como os macrófagos (Bluher, 2012).

O TNF- $\alpha$  é considerado uma citocina pró-inflamatória multifuncional com a capacidade de exercer uma diversidade de funções biológicas e celulares em tecidos distintos através da interação com os seus recetores específicos. (Sethi, 1999).

Dada a importância da obesidade nas nossas sociedades e o impacto que esta doença tem na qualidade de vida das pessoas, pretendeu-se neste trabalho realizar uma revisão bibliográfica que contribuísse para a elucidação dos principais mecanismos associados ao processo inflamatório do tecido adiposo na obesidade, com enfoque particular no TNF-  $\alpha$  e no metabolismo do adipócito.

## 2. Tecido adiposo

O tecido adiposo (TA) é vital para o corpo humano e desempenha inúmeras funções como isolante térmico, reserva de energia e protetor (Balisteri, 2010). Histologicamente este tecido é constituído principalmente por adipócitos, embora existam outro tipo de células que contribuem para o seu funcionamento e crescimento (H. Pré-adipócitos, linfócitos, macrófagos, fibroblastos e células vasculares são algumas dessas estruturas, como é possível observar na figura 1 (Ouchi, 2011).

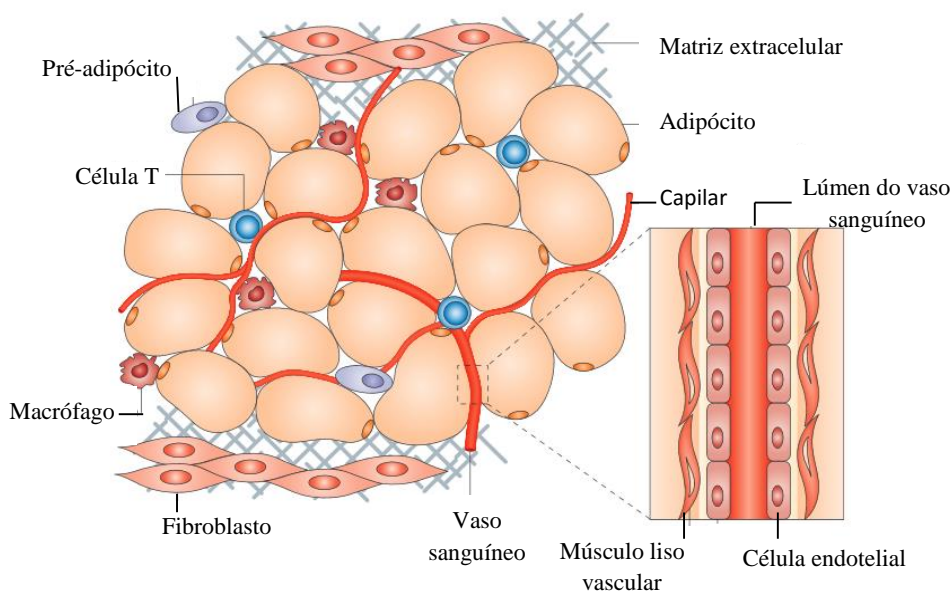


Figura 1 - Componentes do tecido adiposo. Adaptado de (Ouchi, 2011)

O tecido adiposo humano é bastante heterogêneo e divide-se em tecido adiposo castanho (TAC), responsável pela atividade termogénica participando na regulação da temperatura corporal e o tecido adiposo branco (TAB) com a função de acumular lípidos sendo o componente maioritário do corpo (Ramos-Nino, 2013). Este último localiza-se em regiões anatómicas distintas, encontrando-se sob a pele denominado de tecido adiposo subcutâneo e em torno dos órgãos denominado de tecido adiposo visceral (Leite, 2009). O tecido adiposo visceral (TAV) é metabolicamente mais ativo apresentando uma maior atividade lipolítica e aparenta ser protetor em torno de órgãos internos, mas contudo é mais propício de co-morbidade e mortalidade. Em contraste, o TAS tem uma menor atividade lipolítica e não está associado a muitas patologias (Osborn, 2012, Ramos-Nino, 2013).

O tecido adiposo branco é composto por adipócitos e pela fração do estroma vascular. Os adipócitos são os mais abundantes, aumentando de tamanho quando ocorre um aumento da circulação de lípidos, uma vez que a sua função é armazená-los. A sua estrutura permite variar de diâmetro até 20 vezes (20-200  $\mu\text{m}$  de diâmetro) e o volume até 1000 vezes. É possível observar na figura 2 que aproximadamente 90% de um adipócito do TAB é composto por uma gotícula de gordura e os restantes 10% consistem em citoplasma, mitocôndrias, núcleo e outros organelos (Lee, 2013a, Ramos-Nino, 2013). A fração do estroma vascular é um compartimento que representa cerca de 10% das células totais do tecido adiposo, formado por fibroblastos, pré-adipócitos, constituintes vasculares e macrófagos (Conde, 2010).

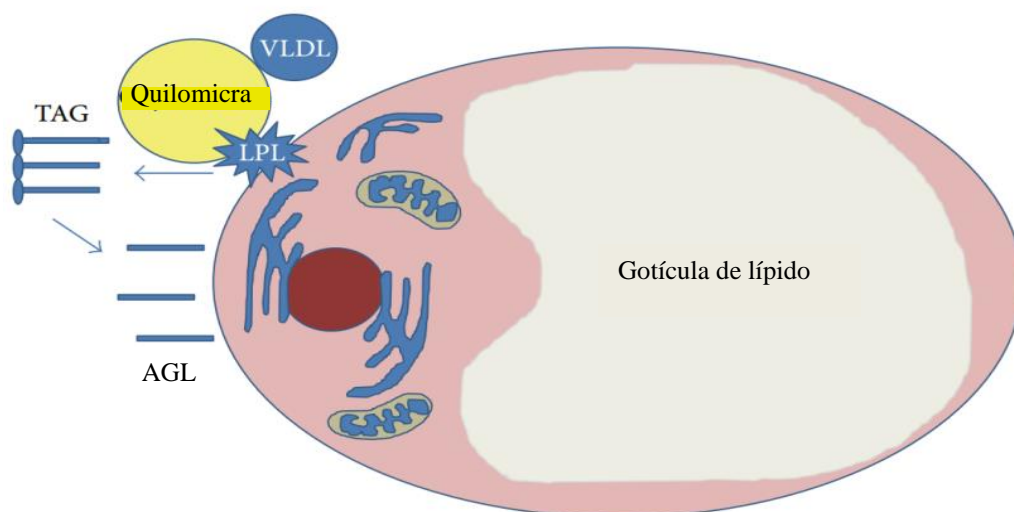


Figura 2 - Composição do adipócito do tecido adiposo branco. Adaptado de (Ramos-Nino, 2013)

Durante várias décadas o tecido adiposo foi considerado apenas um tecido inerte que tinha como função armazenar a gordura sob a forma de triglicéridos (TG), sendo designado um órgão passivo (Veigas, 2012). No entanto, este foi reconhecido como um órgão endócrino, metabolicamente ativo com a descoberta da leptina sintetizada, exclusivamente pelos adipócitos do tecido adiposo. São relatadas para o TAB as funções autócrina, parácrina e endócrina, que contribuem para a homeostase do organismo através de uma diversidade de processos (Trayhurn, 2015). Deste modo, são produzidas mais de 50 adipocinas, citocinas, quimiocinas e outros mediadores pelo tecido adiposo desempenhando funções no controlo do metabolismo da glicose e lípidos, pressão sanguínea, resistência insulínica e outras sendo possível observar na

tabela 1 (Hajer, 2008). Nem todas as adipocinas são produzidas unicamente pelas células do tecido adiposo, existindo outros tecidos e órgãos capazes de as sintetizar (Balistreri, 2010).

Tabela 1 - Tecido adiposo como órgão secretor. Adaptado de (Hajer, 2008)

Adipocitocinas	Nome	Efeitos
Leptina	Leptina	Ingestão de alimentos, massa gorda
Adiponectina	Adiponectina	Resistência insulínica, inflamação
Resistina	Resistina	Resistência insulínica, inflamação
Visfatina	Visfatina	Resistência insulínica
Omentina	Omentina	Resistência insulínica
Vaspina	Vaspina	Resistência insulínica
Apelina	Apelina	Vasodilatação
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>	Metabolismo Lipídico
LPL	Lipoproteína lípase	Metabolismo Lipídico
HSL	Hormona-sensível lípase	Metabolismo Lipídico
A-FABP 4 (AP2)	<i>Adipocyte fatty acid-binding protein</i> <sup>4</sup>	Metabolismo Lipídico
Perilipina	Perilipina	Metabolismo Lipídico
RBP <sup>4</sup>	<i>Retinol-binding protein</i> <sup>4</sup>	Metabolismo Lipídico
ASP	<i>Acylation stimulating protein</i>	Metabolismo Lipídico
AT II	Agiotensina II	Pressão sanguínea
ACE	Enzima de conversão da angiotensina	Pressão sanguínea
AGT	Angiotensinogenio	Pressão sanguínea
TNF- $\alpha$	Factor de necrose tumoral	Inflamação
IL-6	Interleucina-6	Inflamação
CRP	<i>C-reactive protein</i>	Inflamação
Adipsina	Adipócitos tripsina/fator de complemento D	Inflamação
MCP-1	Proteína quimioatrativa de macrófago-1	Ativação de macrófagos
ICAM-1	Molécula de adesão intracelular-1	Ativação de macrófagos
PAI-1	Inibidor do activador do plasminogénio	Fibrinólise

No entanto, com acumulação excessiva do tecido adiposo pode levar a uma desregulação da função do tecido adiposo cujo perfil de produção das diversas adipocinas estar alterado, isto é, na obesidade. Esta alteração a nível do tecido adiposo pode desencadear uma resposta inflamatória (Leal, 2013).

### 3. Inflamação do tecido adiposo

#### 3.1. Inflamação

A inflamação (derivado do Latim: *inflammatio*), também conhecido como processo inflamatório, é uma reação biológica do organismo contra um agente agressor (González-Chávez, 2010).

Desde a antiguidade que esta reação é conhecida, tendo as suas características clínicas sido descritas pelos Egípcios (3000 a.C.). Mais tarde, Aulus Cornelius Celsus descreveu pela primeira vez os sinais clássicos da inflamação (Stankov, 2012) sendo estes apresentados sob a forma de edema (inchaço), rubor (vermelhidão), calor (aumento de temperatura) e dor (González-Chávez, 2010). Posteriormente, Rudolph Virchow acrescentou um outro sinal designado de perda de função, isto é, ele observou que o órgão perdia a sua função devido à inflamação (González-Chávez, 2010).

A inflamação envolve uma complexa rede de reações celulares e sinais químicos, atuando como um mecanismo de defesa do hospedeiro frente a uma agressão de forma a equilibrar a homeostase do tecido e a sua função (Mraz, 2014). Uma resposta inflamatória pode ser desencadeada de diversas formas, quer como resultado de invasão microbiana, como pela ação de agentes químicos, físicos ou de radiação (Sears, 2011).

Na figura 3 é possível observar que na via inflamatória existem quatro componentes: i) os indutores inflamatórios; ii) os sensores; iii) os mediadores inflamatórios, induzidos pelos sensores e iv) o tecido alvo afetado pelos mediadores inflamatórios (Medzhitov, 2010).

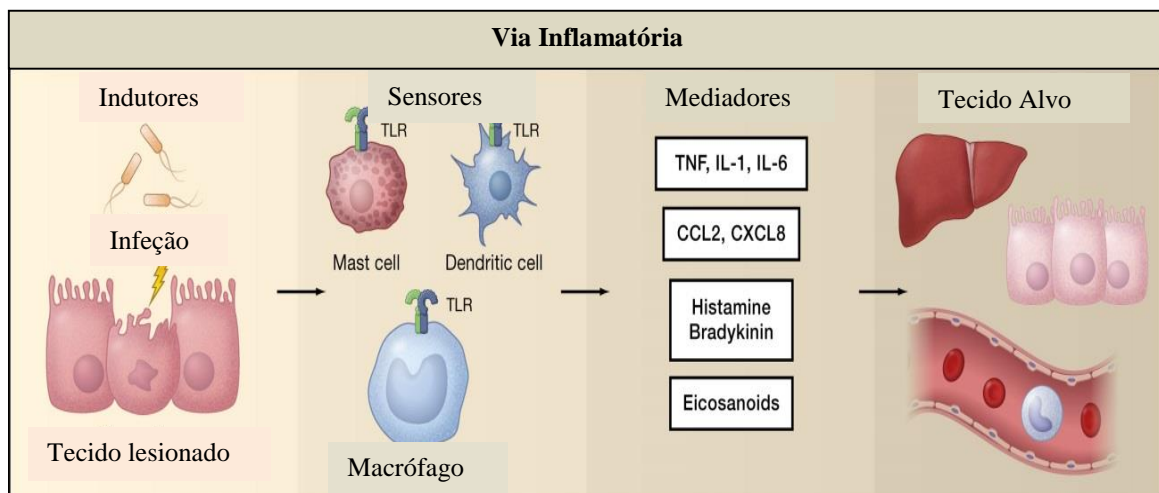


Figura 3 - Componentes da via inflamatória. Adaptado de Medzhitov, 2010.

Quando ocorre uma lesão no tecido, é iniciada uma resposta inflamatória, dependente do agente de infecção (bacteriana, viral, parasítica ou agentes físicos/químicos). Esta infecção condicionará a resposta dos sensores e dos mediadores, bem como o tecido-alvo que será afetado (Medzhitov, 2010)

No que se refere à obesidade, esta patologia encontra-se associada a um tipo de inflamação ligeiramente diferente, denominada de inflamação crónica de baixo grau. Esta inflamação caracteriza-se pela ausência de sinais cardinais de inflamação aguda e o aumento da infiltração de macrófagos, que por sua vez induz uma elevada circulação de várias citocinas pro-inflamatórias, como o  $\text{TNF-}\alpha$ , associados à expansão progressiva do tecido adiposo branco (Mraz, 2014).

Na figura 4 é possível observar o TAB em estado normal, no qual acumula lípidos, regula a homeostase metabólica e apresenta um perfil anti-inflamatório, devido à presença de macrófagos de fenótipo tipo 2 (M2) que produzem, essencialmente, citocinas anti-inflamatórias (Balistreri, 2010). Com a obesidade ocorre a expansão progressiva do TAB, promovendo uma alteração da produção de citocinas, isto é, o tecido passa para um estado inflamado produzindo uma elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos macrófagos de fenótipo tipo 1 (M1) (Ramos-Nino, 2013).

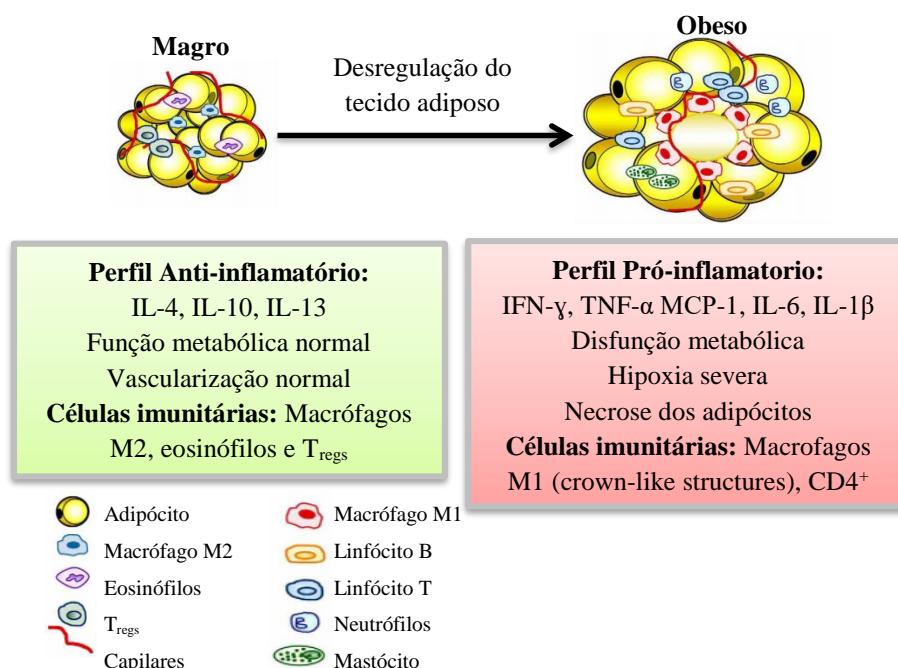


Figura 4 - Esquema do tecido adiposo de um indivíduo são e de um obeso. Adaptado de (Catalán, 2013).

### **3.2. Infiltração dos macrófagos no tecido adiposo**

A infiltração de macrófagos correlaciona-se diretamente com o grau de obesidade e com o tamanho dos adipócitos, sendo a expansão do tecido adiposo em humanos e animais resultante do aumento de fibroblastos, vasos sanguíneos e acumulação de macrófagos. Uma das consequências resultantes da hipertrofia do tecido adiposo é a desregulação da síntese de adipocinas, citocinas e quimiocinas, que por sua vez contribuem para o recrutamento de macrófagos (Conde, 2010).

Estudos realizados em 2003 por Xu e Weisberg mostraram pela primeira vez a importância da infiltração de macrófagos no tecido adiposo, baseando-se na comparação de tecido adiposo magro e obeso de animais. Estes autores demonstraram que nos modelos de animais, a obesidade está associada com um aumento do número de macrófagos, o que por sua vez leva a um aumento da produção de citocinas (Mraz, 2014, Jiao 2008). Posteriormente, outros estudos confirmaram o mesmo acontecimento em humanos, principalmente ao nível do tecido adiposo visceral, demonstrando que o conteúdo de macrófagos aumenta na presença de obesidade abdominal e que com a perda de peso ocorre a sua diminuição (Mraz, 2014).

Os macrófagos aparentam ser os leucócitos mais abundantes no processo inflamatório durante a progressão da obesidade, estando em maior quantidade no tecido adiposo visceral do que no tecido adiposo subcutâneo (Exley, 2014, Ouchi, 2011). Estes não se encontram distribuídos homogeneamente no tecido adiposo inflamado, variando de acordo com o tipo de fenótipo e recetores de quimiocinas (Rocha, 2011). Os macrófagos podem ser divididos em dois tipos de subpopulações designadas de ativação clássica tipo M1 podendo ser induzidos por interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) e lipoproteína lípase (LPL) e de ativação alternada tipo M2 (podendo ser induzidos pela interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), como é possível observar na figura 5 (Sell, 2010).



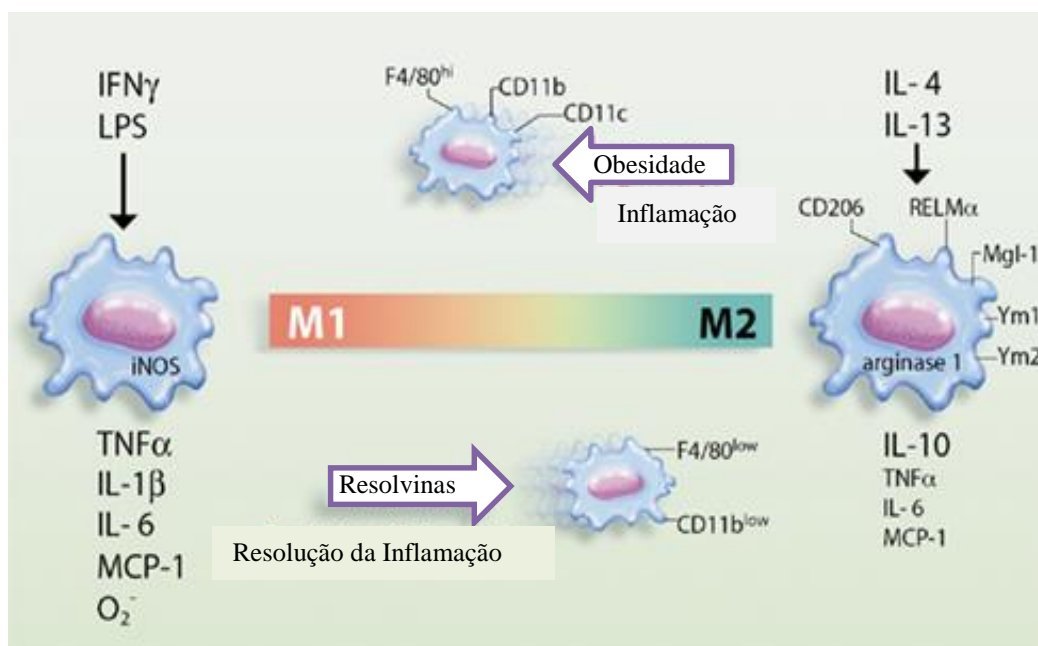


Figura 5 - Representação esquemática dos macrófagos no tecido adiposo e citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias. Adaptado de (Clària, 2011)

Nos indivíduos magros, o tecido adiposo possui macrófagos residentes, essencialmente de fenótipo tipo M2, que se encontram dispersos entre os adipócitos e têm como função armazenar os lípidos e sintetizar citocinas anti-inflamatórias e antígenos M2, tais como CD206 (receptor manose), CD209 e CD301. As citocinas produzidas são a arginase (enzima que inibe a atividade do óxido nítrico, iNOS), a interleucina-10 (IL-10) e o antagonista do receptor interleucina-1 (IL-1Ra) (Mraz, 2014).

A obesidade altera não apenas o número de macrófagos, como altera a morfologia e a sua localização no tecido adiposo. Nos indivíduos obesos existe um aumento da expressão de antígenos pró-inflamatórios como o F4/80, CD11b e CD11c, e ocorre uma elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF- $\alpha$ , IL-6 e óxido nítrico sintetase 2 (enzima que forma óxido nítrico, NOS2) resultante da substituição dos macrófagos M2 para M1. A troca dos fenótipos não é induzida pela transformação dos macrófagos M2 residentes, mas sim pelo aumento do recrutamento de monócitos em circulação e à sua diferenciação em macrófagos M1 (mais de 90%) (Balistreri, 2010, Mraz, 2014).

Os fatores e os mecanismos exatos do recrutamento e ativação dos macrófagos ainda permanecem desconhecidos, no entanto, existem evidências de que as quimiocinas libertadas do tecido adiposo, talvez dos adipócitos, sejam as responsáveis pelo recrutamento, retenção e ativação dos macrófagos percursores (monócitos). A proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1) é considerada um importante mediador no recrutamento de monócitos ligando-se ao recetor CCR2 estimulando a sua migração (Mraz, 2014). Após o recrutamento de monócitos para o TA, o fator de estimulação de colónias de macrófagos (M-CSF) converte os monócitos em macrófagos, que posteriormente são activados e tornam-se numa fonte principal de moléculas inflamatórias, continuando a atrair ainda mais macrófagos (Jiao, 2008, Vachharanjani, 2009).

Se houver uma deleção do recetor CCR2 ou MCP-1, ocorre uma redução da infiltração de macrófagos em obesos, provocando uma diminuição dos citocinas inflamatórios e uma melhoria da resistência insulínica (Osborn, 2012).

Além do MCP-1 existem outros fatores relevantes no recrutamento de monócitos, tais como o fator de estimulação de colónia (3, CSF-3) e o recetor do ativador do plasminogénio uroquinase (PLAUR) (Conde, 2010).

### 3.3. Fator de Necrose Tumoral - $\alpha$

O Fator de Necrose Tumoral –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) é uma citocina pró-inflamatória associada ao desenvolvimento de resistência insulínica, obesidade e diabetes, que apresenta propriedades pró-inflamatórias importantes (Fernández-Sanchez, 2011, Trayhurn, 2004). O TNF- $\alpha$  desempenha um papel crucial na imunidade inata e adaptativa, na proliferação celular e no processo de apoptose. A obesidade é uma das inúmeras doenças crônicas que envolve uma resposta inflamatória caracterizada pelo aumento de citocinas e de algumas proteínas inflamatórias de fase aguda, como a proteína C reactiva e fibrinogénio (Veigas, 2012). As proteínas de fase aguda são sintetizadas pelo fígado e a sua produção é regulada por citocinas, incluindo a Interleucina-6 (IL-6) e o TNF- $\alpha$  (Rodríguez-hernández, 2013).

O físico William B. Coley reconheceu a teoria da existência de uma resposta anti-tumoral pelo sistema imunitário *in vivo* há cerca de 100 anos. No ano 1975 foi identificada uma citocina solúvel com a capacidade de exercer funções na linhagem de células tumorais, sendo esta produzida após ativação do sistema imunitário. Esta citocina pró-inflamatória foi denominada de TNF- $\alpha$  (Wajant, 2003).

Mais tarde, em 1984, ocorreram importantes acontecimentos científicos, dos quais se destacam: i) a clonagem do ADNc de TNF; ii) a realização da homologia estrutural e funcional para a linfotoxina (LT)  $\alpha$ ; e iii) a identificação dos dois recetores de membrana com capacidade de se ligarem às citocinas. Apesar de ter sido a primeira citocina a ser descoberta, atualmente sabe-se que esta é membro de uma grande família de citocinas inflamatórias sintetizadas pelo tecido adiposo (Wajant, 2003).

Na figura 6 é possível observar que inicialmente o TNF- $\alpha$  é produzido como uma proteína transmembranar tipo II, composta por homotrimeros estáveis, ou seja, esta citocina é uma proteína transmembranar de 26 kDa (233 aminoácidos) que sofre uma clivagem proteolítica, dando origem a uma molécula solúvel de TNF- $\alpha$  de 17 kDa (157 aminoácidos). A enzima responsável por esse processo é uma metaloprotease TNF-*alpha-converting enzyme* (TACE, também conhecido por ADAM-17).

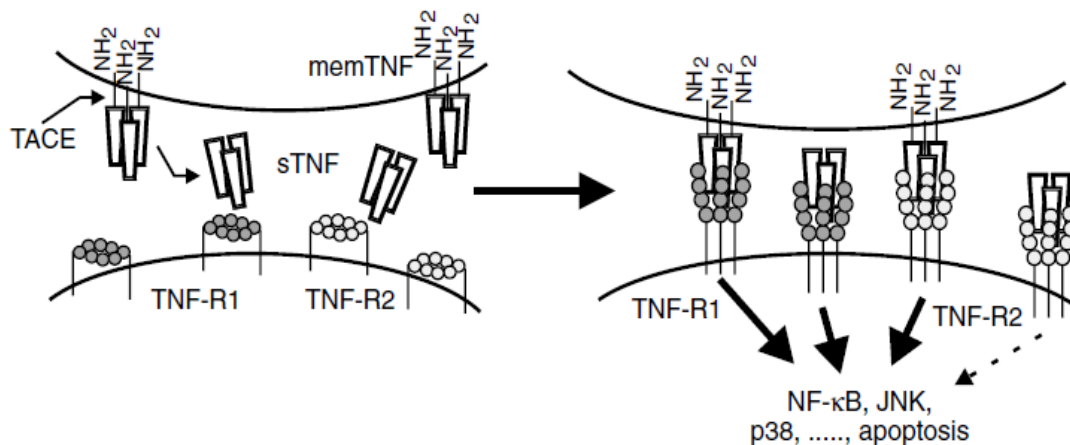


Figura 6 - TNF ligado à membrana (memTNF) e TNF solúveis (sTNF) derivado do mesmo, ambos se ligam a dois membros da superfamília de recetores de TNF, TNF-R1 e TNF-R2. Adaptado de (Wajant, 2003).

O TNF pode apresentar-se sob a forma solúvel “sTNF” ou ligado à membrana celular “memTNF”, sendo ambas as formas biologicamente ativas, embora apresentem funções distintas (Bradley, 2008). Independentemente do seu tamanho e localização, as duas formas do TNF são capazes de mediar respostas biológicas através da interação com dois membros da superfamília de recetores TNF. Estes dois recetores são designados de TNF-R1 (conhecido por TNF-recetor tipo 1 ou CD120a ou p55/60) e TNF-R2 (conhecido por TNF-recetor tipo 2 ou CD120b ou p75/80). Estes recetores encontram-se presentes na membrana de todos os tipos de células, com exceção dos eritrócitos, podendo também ser libertados da superfície da célula através da clivagem proteolítica e assim existir na forma solúvel (Sethi, 1999, Horiuchi, 2010, Trayhurn, 2004).

O TNF-R1 tem um papel de grande relevância, uma vez que aparenta ser o mediador chave de sinalização do TNF na maior parte das células. Por outro lado, o TNF-R2 só pode ser inteiramente ativado por uma das citocinas, a memTNF, tendo aparentemente um papel importante no sistema linfóide (Wajant, 2003).

Em estados patológicos, tais como o cancro, as doenças auto-imunes, a obesidade e outros, existe uma maior quantidade de ambos os recetores na sua forma solúvel (Sethi, 1999).

Os recetores do TNF são estruturalmente diferentes entre si, quer pela afinidade de ligação, quer pelas vias de sinalização intracelular (Cawthorn, 2007). Os seus domínios extracelulares aparentam ter uma sequência homóloga, sendo cada um constituído por

quatro repetições ricas em cisteína formando estruturas alongadas (Kershaw, 2004, Popa, 2007). Os domínios intracelulares entre os recetores são diferentes pois aparentam ter sequências diferentes, o que pode indicar funções distintas (Sethi, 1999).

Esta citocina pró-inflamatória é produzida por diversos tipos de células, tais como monócitos, adipócitos, células do músculo liso, entre outros, embora, os macrófagos sejam os responsáveis pela sua maior expressão (Popa, 2007).

A circulação da citocina pró-inflamatória como o TNF- $\alpha$ , relaciona-se com adiposidade, encontrando-se expressada em elevada quantidade no tecido adiposo de um indivíduo obeso enquanto existe uma redução da citocinas que possuem actividades anti-inflamatórias (Rodríguez-hernández, 2013).

Estudos recentes têm revelado algumas das vias intracelulares de inflamação relacionadas com a obesidade. Foram realizados estudos em ratos e humanos evidenciando que o excesso de consumo de nutrientes calóricos pode evocar a resposta inflamatória devido à hipertrofia e hiperplasia do TAB. Deste modo, numa resposta inflamatória há um aumento do número de macrófagos no tecido adiposo sendo estes responsáveis pela produção de citocinas pró-inflamatórias e outros marcadores biológicos para a circulação (Rodríguez-hernández, 2013).

#### **4. Origem da resposta inflamatória do tecido adiposo na obesidade**

O estado de inflamação do tecido adiposo na obesidade despertou um grande interesse a partir da década de 90. Desde então, tem sido amplamente estudado, embora a sua origem ainda não esteja completamente compreendida (Lee, 2013b, Rocha, 2011). Em 1993, Hotamisligil et al. descobriram a existência de um estado inflamatório relacionado com tecido adiposo através da demonstração de uma produção anormal de TNF- $\alpha$  (Bluher, 2012).

A gênese da resposta inflamatória durante a obesidade permanece ainda desconhecida, no entanto, existem diversas hipóteses que contribuem para a sua iniciação. Dentre delas destacam-se a hipóxia, o stresse do retículo endoplasmático e a morte dos adipócitos (Lumeng, 2011).

##### **4.1. Hipóxia**

Segundo a literatura, a hipóxia é considerada como uma das hipóteses para a origem da resposta inflamatória do tecido adiposo na obesidade (Donath, 2011).

O tecido adiposo possui uma rede capilar relativamente densa com função de transportar os nutrientes e o oxigénio ( $O_2$ ) adequados. Existe uma maior vascularização no tecido adiposo de um indivíduo magro, no qual os adipócitos se encontram delimitados por um ou mais capilares. Os indivíduos obesos, devido à expansão dos adipócitos, apresentam um tecido adiposo com uma menor vascularização, o que pode induzir a hipoxia. O tecido adiposo de um indivíduo obeso apresenta vasos sanguíneos maiores, não implicando, no entanto, que a corrente sanguínea para o tecido adiposo também aumente, quando comparado com um indivíduo magro (Trayhurn, 2014).

Do ponto vista metabólico, a vascularização do tecido adiposo tem como papel essencial o transporte de lípidos da circulação sistêmica para os adipócitos, de fatores como adipocinas e de nutrientes como os ácidos gordos livres. A expansão e contração da massa gorda dependem dos componentes em circulação, que sendo insuficiente pode resultar em hipóxia local (Rutkowski, 2009). Foi verificado, inicialmente no tecido adiposo de ratos obesos, e posteriormente confirmado em humanos obesos que a redução da atividade física, alimentação em excesso e mudanças no estilo de vida podem levar à expansão progressiva do tecido adiposo, provocando o afastamento dos

adipócitos dos vasos sanguíneos, o que provoca uma redução do transporte adequado de oxigénio e nutrientes como podemos observar na figura 7 (Ye, 2011, Ye 2013).

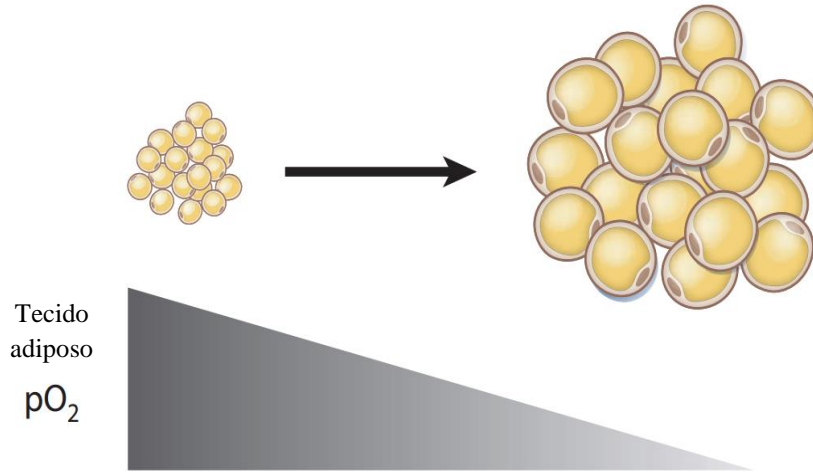


Figura 7 - Diminuição do oxigénio com expansão do tecido adiposo. Adaptado de (Trayhurn, 2014)

A hipóxia originada devido ao crescimento do tecido adiposo é um sinal para a estimulação de neovascularização, isto é, angiogenese. A angiogenese tem como função restaurar os níveis de oxigénio e nutrientes. (Donath, 2011) No entanto, se a resposta angiogénica não for suficiente de forma a resolver as áreas de hipóxia criadas, uma resposta inflamatória crónica será ativada. Desta forma, ocorrerá uma alteração no balanço entre as atividades anti-inflamatórias e pro-inflamatórias no tecido adiposo (Ye, 2013).

A hipóxia promove o processo inflamatório no tecido adiposo de forma direta e indireta. Na forma direta, há uma ativação de várias vias de sinalização nos adipócitos e macrófagos. Os fatores de transcrição, como o fator nuclear-kB (nuclear factor-kB) e o fator de transcrição HIF-1 $\alpha$ , são moléculas importantes na indução da resposta inflamatória originada pela hipóxia. Pela forma indireta, a hipóxia induz a morte do adipócito e lipólise (Ye, 2011).

Os HIFs são heterodímeros compostos por duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ), no qual o HIF-1 $\alpha$  é continuamente sintetizado, mas rapidamente degradado na presença de  $O_2$ , contudo, é estabilizado quando o  $O_2$  é baixo (Trayhurn, 2014).

O fator de transcrição HIF 1- $\alpha$  é um mediador importante no sinal de hipóxia, sendo descrito como o “regulador mestre da homeostase do oxigênio”. Foi demonstrado em 2005, por Canello et al, que o HIF 1- $\alpha$  se encontrava em quantidades elevadas no tecido adiposo de indivíduos obesos e a sua expressão diminuiu após uma cirurgia para perda de peso (Ye, 2011).

A hipóxia gerada nas células induz a síntese de citocinas pró-inflamatórias, através da ativação de fatores de transcrição nos adipócitos e macrófagos residentes. Promove, também, a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, por estimular a produção de quimiocinas que atraem os macrófagos. De modo a melhorar a resposta inflamatória, a hipóxia originada pode promover a substituição de macrófagos M2 para M1 e induzir a produção de leptina ou a morte do adipócito. Os Macrófagos M2 suprimem a resposta inflamatória por secretar interleucina-10 (IL-10) e estimular a angiogênese através da produção de fatores angiogênicos (Ye, 2013).

#### **4.2. Stresse do retículo endoplasmático**

O stresse do retículo endoplasmático (RE) é uma outra hipótese para desencadear a resposta inflamatória na obesidade (Luca, 2007). O retículo endoplasmático é considerado um organelo multifuncional que apresenta uma função importante na síntese, enrolamento e maturação de proteínas secretoras e transmembranares (Oslowski, 2011).

O stresse colocado sobre os adipócitos devido ao seu aumento manifesta-se no RE e nas mitocôndrias. A hipertrofia dos adipócitos leva a uma disfunção do ER podendo causar o desdobramento na síntese de novas proteínas (Vachharanjani, 2009).

Estudos recentes têm sugerido que o stresse RE e a *Unfolded Protein Response* (UPR) é um sistema que tem como função minimizar o stresse RE e que é ativado sob condições de obesidade (Ramos-Nino, 2013).

O UPR é controlado por três proteínas transmembranares importantes que são a *Inositol-Required enzyme-1* (IRE-1), a *PKR-like ER kinase* (PERK), e o *activating*



*transcription factor 6* (ATF6α) (Hummasti, 2015). As proteínas transmembranares mencionadas têm como função restaurar a capacidade enrolamento correto da síntese de novas proteínas através da transdução de sinais para o núcleo e citosol por diversas vias distintas. (Hetz, 2013)

A acumulação de proteínas desdobradas no citosol dos adipócitos pode levar a um aumento de liberação de ácidos gordos livres (AGL) e mediadores inflamatórios, que por sua vez ativam a via *c-Jun-N-terminal kinases* (JNK) no músculo, fígado e células adiposas, e assim promovem a resistência insulínica nestas estruturas (Ramos-Nino, 2013, Vachharanjani, 2009).

Na ausência de stresse RE, a BiP encontra-se ligada aos domínios dos reguladores do UPR de modo a mantê-los inativos. No entanto, como podemos observar na figura 8, sob condições de stresse ER, a BiP dissocia-se dos IRE-1, PERK, e do ATF6α e tornando-se ativos desempenhando funções distintas. A sua ativação tem como função reestabelecer a homeostase do ER através da indução de vias de sinalização do UPR, mas se o UPR “falhar”, a apoptose das células será induzida (Oslowski, 2011, Ramos-Nino, 2013).

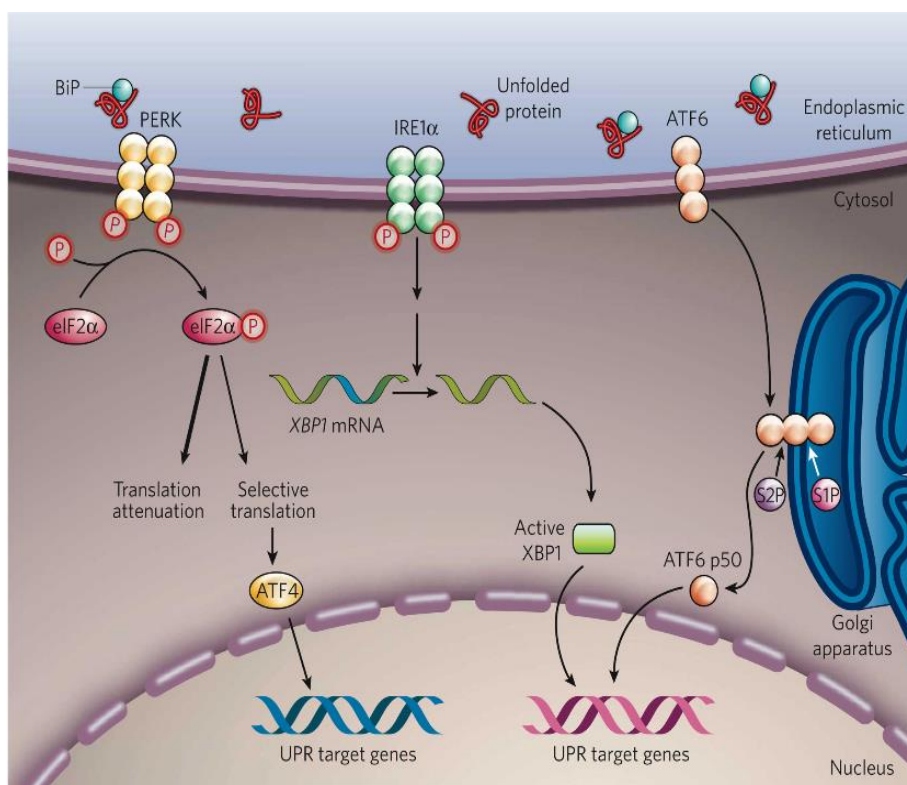


Figura 8 - As vias do UPR. Adaptado de (Zhang, 2008)

### 4.3. Morte do adipócito

A morte do adipócito ocorre através de processos celulares morfologicamente diferentes, nomeadamente pela via de apoptose e necrose (Sun, 2012). A apoptose ou necrose dos adipócitos contribui para o aumento de AGL que posteriormente são libertados para a corrente sanguínea e também pela infiltração de macrófagos (Ye, 2011)

Na figura 9 é possível observar que a maioria dos macrófagos infiltrados dispõem-se em torno dos adipócitos mortos em forma de coroa ou “*crown like-structure (CLS)*”. Os macrófagos são considerados células fagocitárias tendo como função eliminar os patógenos, células mortas e restos celulares na imunidade inata e cicatrização.

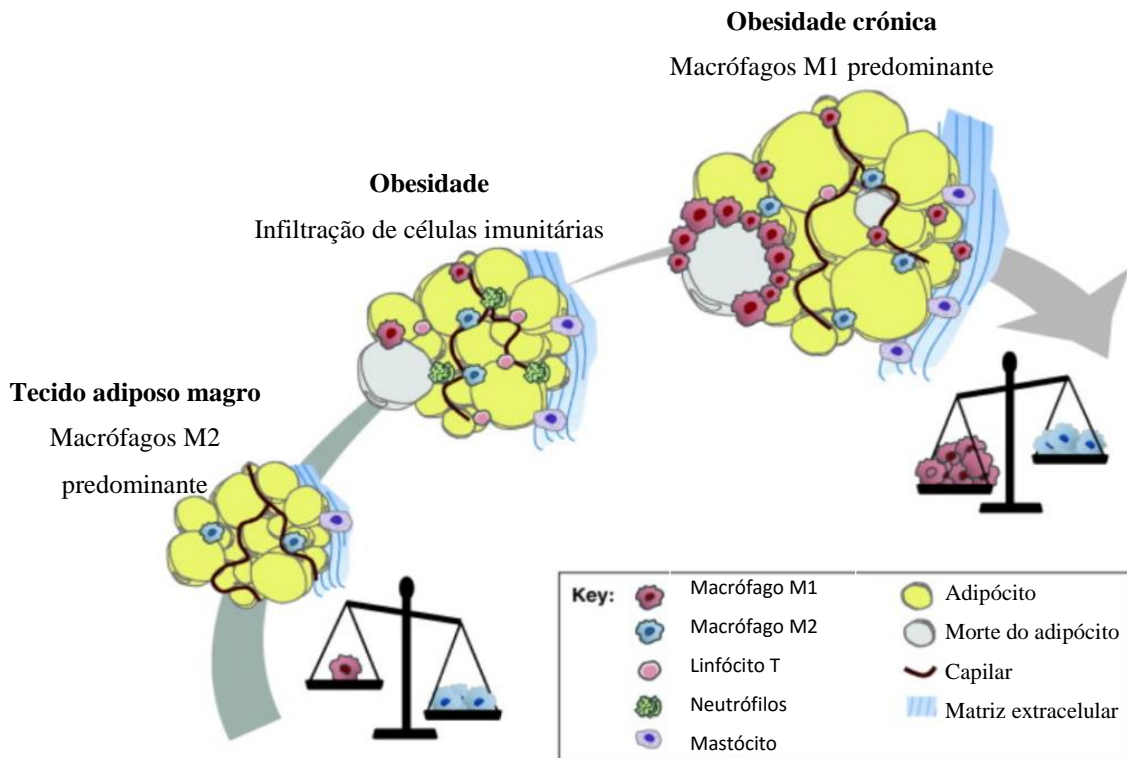


Figura 9 - Alterações celulares no tecido adiposo na obesidade. Adaptado de (Dalmas , 2011).

No estudo de Ye Jianping (2011) é sugerido que a hipóxia pode promover a infiltração de macrófagos através das vias de apoptose ou necrose dos adipócitos, desmonstrando um aumento significativo da morte dos adipócitos no tecido adiposo (Ye, 2011).

## **5. Metabolismo do adipócito e o papel do TNF- $\alpha$**

O tecido adiposo branco apresenta uma atividade metabólica intensa que contribui para manter a homeostase energética do organismo. Os adipócitos possuem a capacidade de armazenar o excesso de energia sob a forma de gotículas de gordura designadas de TG. Deste modo, os adipócitos estão relacionados com o metabolismo lipídico e sua regulação. (Fonseca-Alaniz, 2006).

As principais atividades metabólicas podem ser divididas em lipogénica (armazena TG nos adipócitos) e lipolítica (liberta os TG dos adipócitos), sendo que cada atividade pode ser alterada em função de um estímulo extracelular. Destacam-se a insulina, o cortisol, as catecolaminas, a testosterona, os AGL e as citocinas (Warne, 2003) (Cawthorn, 2007).

### **5.1. Atividade lipogénica**

A atividade lipogénica resume-se a todos os processos metabólicos desde a biossíntese, incorporação até ao armazenamento dos TG nos adipócitos, descritos na figura 10 (Fonseca-Alaniz, 2006).

A via para a síntese de TG ou lipogénese necessita de glicerol-3-fosfato (glicerol-3-P) e de ácidos gordos livres complexados à coenzima A (CoA). O primeiro é obtido através da via glicolítica e o segundo origina-se através da captação de AGL provenientes de lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL). As VLDL encontram-se em circulação no tecido adiposo branco, e sofrem a ação de uma enzima designada lipoproteína lípase (LPL). A LPL é uma enzima secretada pelo adipócito e que tem como função hidrolisar os TG contidos nas lipoproteínas. Os AGL são libertados sendo, posteriormente transportados para o citoplasma dos adipócitos através de transportadores. (Cawthorn, 2007).

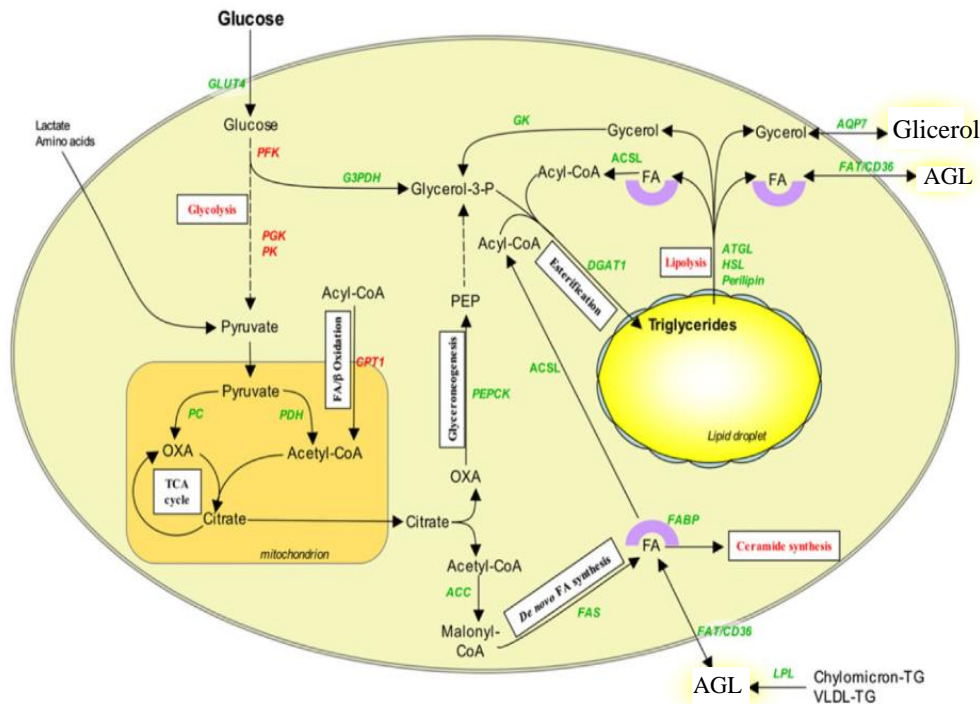


Figura 10 - Metabolismo do adipócito e actividade lipogénica. Adaptado de (Cawthorn, 2007)

Após o transporte dos AGL, provenientes da corrente sanguínea, para o interior dos adipócitos (citoplasma), estes são posteriormente convertidos em TG, através de inúmeros processos enzimáticos, que por sua vez irão ser incorporados na gotícula de gordura. Uma das enzimas envolvidas neste processo designa-se de acetil-CoA sintetase (Fonseca-Alaniz, 2006).

Para a produção do glicero-3-P é necessário a captação de glucose, o que envolve proteínas transportadoras específicas de glucose denominadas de GLUTs (GLUT 1 e GLUT 4), sendo este processo controlado pela insulina. A glucose é transportada para o interior do citoplasma do adipócito através da via glicolítica. Posteriormente, forma-se o piruvato que é transportado para o interior da mitocôndria transformando-se em acetil CoA pela ação da enzima denominada de piruvato desidrogenase (PDH). Este associa-se ao oxalacetato, utilizando a enzima citrato sintetase (CS), originando citrato. Uma parte desta enzima volta para o citoplasma do adipócito e sofre a ação da enzima acetil CoA carboxilase (ACC) transformando-se em malonil CoA. Por fim, a malonil CoA é catalisada pela enzima ácido gordo sintetase (FAS) gerando ácidos gordos que depois são incorporados na gotícula de gordura e armazenados sob a forma de TG (Fonseca-Alaniz, 2006, Warne, 2003).

## 5.2. Atividade lipolítica

Na figura 11 é descrita a atividade lipolítica, que é um processo no qual ocorre a hidrólise dos TG armazenados, dando origem à liberação de ácidos gordos livres e glicerol como produtos finais. Este processo depende da ativação da enzima lipase hormona-sensível (HSL) podendo ser regulada pelo adiposo triglicérido lipase (ATGL). Para ser ativado, é necessário ser fosforilado pela ação da cinase proteica A (PKA).

Durante a ativação da lipólise existe um aumento dos níveis intracelulares de adenosina-monofosfato-cíclico (AMPc) e consequente ativação da proteína cinase A (PKA). Esta enzima atua sobre as perilipinas de forma semelhante à hormona-sensível lipase (HSL). As perilipinas (fosfoproteínas atuando como *gatekeepers*) são também fosforiladas pelo PKA e deslocam-se da superfície das gotículas de óleo para o citosol do adipócito dando acesso ao HSL para atuar nos TG formando o glicerol e os AGL (Greenberg, 2006). Posteriormente, os AGL são transportados para o meio extracelular de onde serão distribuídos para diversos locais, tais como músculos (oxidação), fígado (síntese de TG ou oxidação) e adipócitos (reesterificação). O glicerol é transportado através de transportadores específicos (pertencentes à família das aquagliceroporinas) que são canais de proteínas transmembranar (Fonseca-Alaniz, 2006, Warne, 2003).

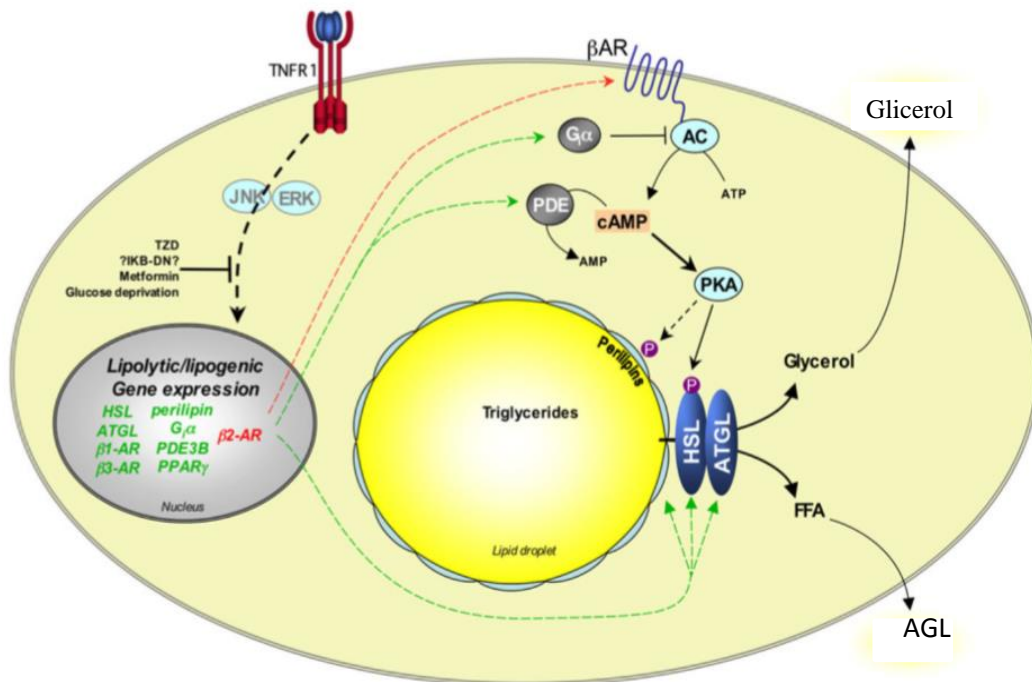


Figura 11 - Metabolismo lipídico do adipócito e a atividade lipolítica. Adaptado de Cawthorn, 2007.

### 5.3. Papel do TNF- $\alpha$ no metabolismo dos adipócitos

A obesidade promove a infiltração de macrófagos que por sua vez produz elevados níveis de TNF- $\alpha$ , podendo alterar diretamente o metabolismo lipídico nos adipócitos (Cawthorn, 2007). Na figura 12 é possível observar os diversos mecanismos do TNF- $\alpha$ , atuando na redução da massa de adipócitos. Para que esta redução ocorra, o TNF-  $\alpha$  promove a apoptose de pré-adipócitos e de adipócitos maduros, a lipólise dos adipócitos e inibe o processo de adipogênese e lipogênese. (Warne, 2003).

O TNF- $\alpha$  tem a capacidade de atuar nos adipócitos, alterando diretamente o metabolismo lipídico através da inibição da recaptação de AGL e lipogênese e pela liberação de AGL através via lipolítica (Cawthorn, 2007).

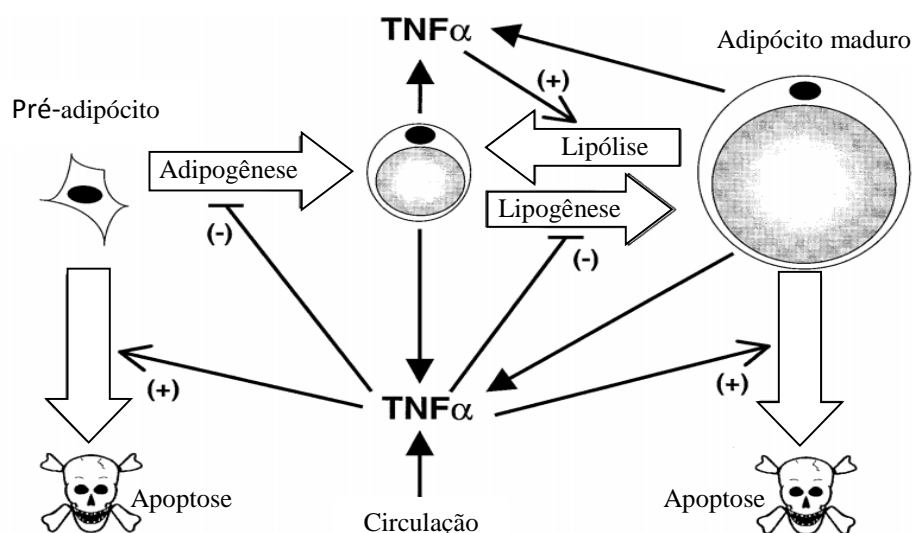


Figura 12 - Mecanismos propostos pelo qual o TNF- $\alpha$  pode atuar para reduzir massa do adipócito.

Adaptado de (Warne, 2003)

Os ácidos gordos localizados nos adipócitos são obtidos predominantemente pela circulação de lipoproteínas nos capilares do tecido adiposo branco ou através da lipólise intracelular. Foi demonstrado em murinos que o TNF- $\alpha$  diminui a expressão da LPL e também diminui a expressão dos transportadores de AGL (FATP e FAT) no tecido adiposo (Cawthorn, 2007) (Sethi, 1999). Estes mecanismos do TNF- $\alpha$  diminuem a recaptação dos AGL para os adipócitos. Para além das ações mencionadas, ainda tem a capacidade de reduzir enzimas envolvidas na lipogênese nomeadamente acetil CoA carboxilase e FAS (Sethi, 1999).

O TNF- $\alpha$  tem a capacidade de atuar na via lipolítica dos adipócitos tendo como função estimular a mesma através da interação com o recetor TNF-R1 (Sethi, 1999). Deste modo, a citocina mantém a massa do tecido adiposo por restringir a produção em excesso de adipócitos maduros e acumulação de lípidos (Warne, 2003).

## **6. Conclusão**

A presente revisão bibliográfica contribuiu para o conhecimento de algumas características do tecido adiposo e da sua importância no organismo. Diversas patologias como obesidade apresentam uma relação direta com o tecido adiposo e a consequente produção de citocinas, nomeadamente as que possuem actividades pró-inflamatórias. Vários autores definem a obesidade como um excesso ou acúmulo anormal de gordura no corpo, no entanto, o seu desenvolvimento é influenciado por diversos factores, especialmente genéticos, ambientais e sociais, que levam a uma hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo. A obesidade é mais do que um problema estético sendo considerado como uma doença crónica e tem-se tornado um problema grave de saúde pública a nível mundial. De acordo com as estatísticas, torna-se um problema de preocupação sendo necessários esforços continuados de modo a ser controlada.

A origem da inflamação e os mecanismos que ocorrem durante a obesidade permanecem ainda desconhecidos, no entanto, as citocinas pró-inflamatórias desempenham um papel bastante importante. O tecido adiposo de um indivíduo obeso encontra-se enriquecido de células imunitárias, em particular, os macrófagos que são os responsáveis pela produção da maioria das citocinas com ação pró-inflamatória como o TNF- $\alpha$ , sendo expressas em elevadas quantidades em comparação com um tecido adiposo de um indivíduo magro.

Existem diversas evidências para que a elevada produção de TNF- $\alpha$  seja proporcional à expansão do tecido adiposo e exerça diversas funções essencialmente no metabolismo da glucose e dos lípidos. Deste modo, a citocina mantém a massa do tecido adiposo por restringir a produção em excesso de adipócitos maduros e acumulação de lípidos através da via lipolítica.



## 7. Referências Bibliográficas

- AL-Suhaimi, E. A. & Shehzad, A. (2013). Leptin, resistin and visfatin: The missing link between endocrine metabolic disorders and immunity. *European Journal of Medical Research*, 18(1), 12.
- Balistreri, C. R., Caruso, C., & Candore, G. (2010). The Role of Adipose Tissue and Adipokines in Obesity-Related Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, DOI: 10.1155/2010/802078.
- Bluher, M. (2012). Clinical Relevance of Adipokines. *Diabetes and Metabolism Journal*, 36, 317-327. DOI: 10.4093/dmj.2012.36.5.317
- Bradley, J. R. (2008). TNF-mediated inflammatory disease. *Journal of Pathology*, 214(2), 149-160. DOI: 10.1002/path.2287.
- Cawthorn, W. P., & Sethi, J. K. (2007). TNF- $\alpha$  and adipocyte biology. *Federation of European Biochemical Societies*, 582(1), 117–131. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.11.051.
- Catalán, V., Gómez-Ambrosi, J., Rodríguez, A., & Frühbeck, G. (2013). Adipose tissue immunity and cancer. *Frontiers in Physiology*, 4, 275. DOI: 10.3389/fphys.2013.00275.
- Clària, J., González-Pérez, A., López-Vicario, C., Rius, B., & Titos, E. (2011). New Insights into the Role of Macrophages in Adipose Tissue Inflammation and Fatty Liver Disease: Modulation by Endogenous Omega-3 Fatty Acid-Derived Lipid Mediators. *Frontiers in Immunology*, 2, 49. DOI: 10.3389/fimmu.2011.00049
- Conde, J., Gómez, R., Scotece, M., Bianco, F. L., & Gualillo, O. (2010). Adipocytes and Macrophages: two engines powering inflammation in obesity and its complications. *Obesity and Metabolism*, 6, 5-9.
- Dalmas, E., Clément, K., & Guerre-Millo, M. (2011). Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue. *Trends in immunology*, 32(7), 307-14. DOI: 10.1016/j.it.2011.04.008.

- Donath, M. Y. (2011). Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 98-107. DOI: 10.1038/nri2925.
- Emanuela, F., Grazia, M., Marco D. R., Paola, L. M., Giorgio, F & Marco, B. (2012). Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism*, DOI: 10.1155/2012/476380.
- Exley, M. A., Hand, L., O'Shea, D., & Lynch, L. (2014). Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *Journal of Endocrinology*, 223, R41-R48. DOI: 10.1530/JOE-13-0516.
- Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 115(5), 911-9. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
- Fernández-Sánchez, A., Madrigal-Santillán, E., et al. (2011). Inflammation, Oxidative Stress and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 12, 3117-3132. DOI: 10.3390/ijms12053117.
- Fonseca-Alaniz, M. H., Takada, J., Alonso-Vale, M. I. C., & Lima, F. B. (2006). O Tecido Adiposo Como centro Regulador do Metabolismo. 50/2, 216-229.
- González-Chávez, A., Elizondo-Argueta, S., Guitiérrez-Reyes, G., & León-Pedroza, J. I. (2010). Pathophysiological implications between chronic inflammation and the development of diabetes and obesity. *Cirugía y Cirujanos*, 79(2), 190-197.
- Greenberg, A. S., & Obin M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and the metabolism. *The American Journal of Nutrition*, 83, 461S-465S.
- Hajer, G. R. van Haeften, T. W., & Visseren, F. L. (2008). Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *European Heart Journal*, 29, 2959-2971. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn387.
- Hetz, C., Chevet, E., & Harding, H. P. (2013). Targeting the unfolded protein response in disease. *Nature Reviews*, 12,703–719. DOI: 10.1038/nrd3976
- Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., & Shimoda T. (2010). Transmembrane TNF- $\alpha$ : structure, function and interaction with anti-TNF

- agents. *The British Society for Rheumatology*, 49(7), 1215-1228. DOI: 10.1093/rheumatology/keq031.
- Hummasti S., & Hotamisligil G. S. (2015). Endoplasmic Reticulum Stress and Inflammation in Obesity and Diabetes. *Circulation Research*, 107, 579-591. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.225698.
- Jiao, P., & Xu, H. (2008). Adipose inflammation: cause or consequence of obesity-related insulin resistance. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity*, 1, 25-31.
- Kershaw, E. E., Flier, J. S. (2004). Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2548-2556. DOI: 10.1210/jc.2004-0395.
- Lee, M., Wu, Y., & Fried, S. K. (2013a). Adipose Tissue Heterogeneity: implication of depot differences in adipose tissue for Obesity Complications. *Molecular aspects of medicine*, 34(1), 1-11. DOI: 10.1016/j.mam.2012.10.001.
- Lee H., Lee, I. S., & Choue, R. (2013b). Obesity, Inflammation and Diet. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 16(3), 143-152. DOI: 10.5223/pghn.2013.16.3.143.
- Leal, V. O., & Mafra, D. (2013). Adipokines in Obesity. *Clinica Chimica Acta*, 419, 87-94. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.003.
- Leite, L. D., Rocha, E. D. M., & Brandão-Neto, J. (2009). Obesidade: uma doença inflamatória. *Revista Ciência & Saúde*, 85-95.
- Luca, C. & Olefsky, J. M.. (2007). Inflammation and Insulin Resistance. *Federation of European Biochemical Societies*, 97-105. DOI: 10.1016/j.febslet.2007.11.057.
- Lumeng, C. N., & Saltiel, A. R. (2011). Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *The Journal of Clinic Information*, 121(6), 2111-2117. DOI:10.1172/JCI57132.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. 140(6), 771-6. DOI: 10.1016/j.cell.2010.03.006.

- Mraz, M., & Haluzik, M. (2014). The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*, 222(3), R113-R127. DOI: 10.1530/-14-0283.
- Osborn, O., & Olfsky, J. M.. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature Medicine*, 18(3):363-74. DOI: 10.1038/nm.2627.
- Osowski, C. M., & Urano, F. (2011). Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. *Methods Enzymology*, 490, 71–92. DOI: 10.1016/B978-0-12-385114-7.00004-0.
- Ouchi N., Parker J. L., Lugus, J. J., & Walsh K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Review Immunology*, 11(2), 85-97. DOI: 10.1038/nri2921.
- Popa C., Netea, M. G., van Riel P. L., van der Meer J. W., & Stalenhoef, A. F. (2007). The role of TNF-  $\alpha$  in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *Journal of Lipid Research*, 48(4), 751-762. DOI: 10.1194/jlr.R600021-JLR200.
- Ramos-Nino, M. E. (2013). The role of Chronic Inflammation in obesity-Associated Cancers. *ISRN Oncology*, DOI: 10.1155/2013/697521.
- Rocha, V. Z., & Folco, E. J. (2011). Inflammatory Concepts of Obesity. *International Journal of Inflammation*, DOI: 10.4061/2011/529061.
- Rodríguez-Hernández, H., Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Ramírez, G., & Reyes-Romero, M. A. (2013). Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *International Journal of Endocrinology*, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/678159>.
- Rutkowski, J. M., Davis, K. E., & Scherer, P. E. (2009). Mechanisms of Obesity and Related Pathologies: The Macro- and Microcirculation of Adipose Tissue. 276(20), 5738-5746. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2009.07303.x.
- Santos, R. & Pereira, J. (2008). O peso da obesidade: avaliação da qualidade de vida relacionada com a saúde em utentes de farmácias.

- Sears, B. & Ricordi, C. (2011). Anti-inflammatory Nutrition as a Pharmaological Approach to Treat Obesity. *Journal Of Obesity*, DOI: 101155/2011/431985.
- Sell, H., & Eckel, J. (2010). Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 13(4), 366-70. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32833aab7f.
- Sethi, J. K., & Hotamisligil, G. S. (1999). The role of TNF-alpha in adipocyte metabolism. *Cell & Developmental biology*, (1), 19-29. DOI: 10.1006/scdb.1998.0273
- Stankov, S. V. (2012). Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Stratagies. *The Open Inflammtion Journal*, 5, 1-9.
- Sun, S., Ji, Y., Kersten, S., & Qi, L. (2012). Mechanisms of Inflammatory Responses in Obese Adipose Tissue. *Annual Review Nutrition*, 32, 261-286. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071811-150623.
- Tahergorabi, Z., & Khazaei, M. (2013). The relationship between inflammatory markers, angiogenesis, and obesity. *ARYA Atherosclerosis*, 9(4), 247–253.
- Trayhurn, P. (2013). Hypoxia and adipose tissue function and dysfunction in obesity. *Physiology Review*, 93(1), 1-21. DOI: 10.1152/physrev.00017.2012.
- Trayhurn, P. (2014). Hypoxia and Adipocyte Physiology: Implications for Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *The Annual Review of Nutrition*, 34, 207-36. DOI: 10.11467annurev-nutr-071812-161156.
- Trayhurn, P., & Alomar, S. Y. (2015). Oxygen deprivation and the cellular response to hypoxia in adipocytes - perspectives on white and brown adipose tissues in obesity. *Frontiers in Endocrinology*, DOI: 10.3389/fendo.2015.00019.
- Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Bristish Journal of Nutrition*, 92(3), 347-355. DOI: 10.1079/BJN20041213.
- Vachharanjani, V., & Granger, D. N. (2009). Adipose Tissue: A motor for the inflammation Associated with Obesity. *IUBMB life*, 61(4), 424-430. DOI: 10.1002/iub.169.

- Veigas, L. P., Pereira, P. C., Vicente, F., & Mesquita, M. F. (2012). Overweight, Obesity and Abdominal Adiposity Effects in Inflammatory Proteins: C-reactive Protein and Fibrinogen. *Journal of Medical Sciences*, 12(3), 70-77. DOI: 10.3923/jms.2012.70.77.
- Wajant, K., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (2003). Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation*, 10(1), 45-65. DOI: 10.1038/sj.cdd4401189.
- Warne, J. P. (2003). New Perspectives on endocrine signalling - Tumor Necrose Factor- $\alpha$ : a key regulator of the adipose mass. *Journal of Endocrinology*, 177(3), 351-355. DOI: 10.1677/joe.0.1770351
- Ye, J. (2011). Adipose Tissue Vascularization: Its role in Chronic Inflammation. *Current Diabetes Report*, 11(3), 203-210. DOI: 10.1007/s11892-011-0183-1.
- Ye, J., & McGuinness, O. P. (2013). Inflammation during obesity is not all bad: evidence from animal and human studies. *American Journal Physiology Endocrinology Metabolism*, 304(5), E466-E477. DOI:10.1152/ajpendo.00266.2012.
- Zhang, K., & Kaufmann, R. J. (2008). From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response. *Nature*, 454(7203), 455–462. DOI: 10.1038/nature07203.